

PCTWELTORGANISATION
Internationale Anmeldung Vertrag
Internationale Zusammenarbeit

WO 9602539A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁶:C07D 471/04, A61K 31/495 // (C07D
471/04, 221:00, 221:00)

A1

Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02641

(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juli 1995 (07.07.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 25 650.7 20. Juli 1994 (20.07.94) DE(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten ausser US*): BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen
(DE).(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BENDER, Wolfgang
[DE/DE]; Kaulbachstrasse 12, D-42113 Wuppertal (DE).
RÖBEN, Wolfgang [DE/DE]; Strässchen Siefen 30,
D-51467 Bergisch Gladbach (DE). PAESSENS, Arnold
[DE/DE]; Stremannstrasse 51, D-42781 Haan (DE).
BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465
Bergisch Gladbach (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LT,
MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: SUBSTITUTED TRIAZOLYL METHYL PHENYL NAPHTHYRIDONES

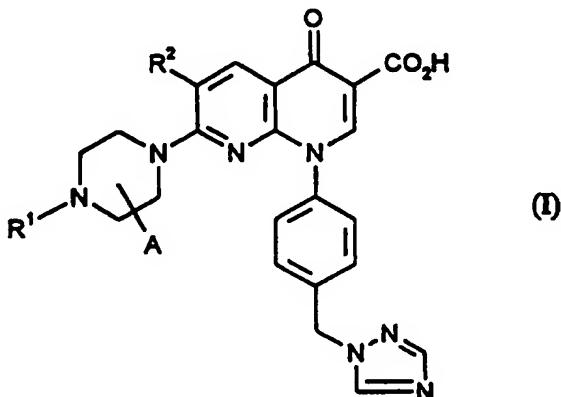
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE TRIAZOLYLMETHYLPHENYLNAPHTHYRIDONE

(57) Abstract

Novel substituted triazolyl methyl phenyl naphthyridones of general formula (I) in which A is hydrogen or methyl, R¹ is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl or pyrazinyl, which may be substituted triply identically or differently by nitro, trifluoromethyl, halogen, cyano, hydroxy or straight-chained or branched alkyl, acyl, alkoxy or alkylthio with up to 8 carbon atoms, R² is hydrogen or fluorine, process for their production and their use as medicaments, especially as antiviral agents.

(57) Zusammenfassung

Neue substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone der allgemeinen Formel (I), in welcher A für Wasserstoff oder Methyl steht, R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind, R² für Wasserstoff oder Fluor steht, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

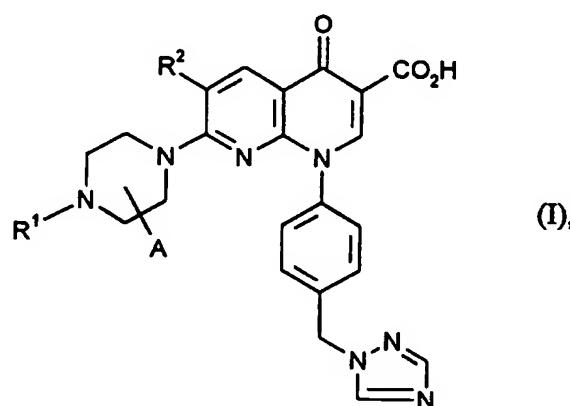
| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

Substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Triazolylmethylphenyl-naphthyridone, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel.

5 Aus der Publikation EP 422 485 sind bereits antiviral wirksame Chinolon-carbonsäurederivate bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Triazolylmethyl-phenylnaphthyridone der allgemeinen Formel (I),



10 in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Alkali-, Erdalkali, Silber- und Guanidiniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R¹ für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

20 und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

25 R¹ für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano,

- 3 -

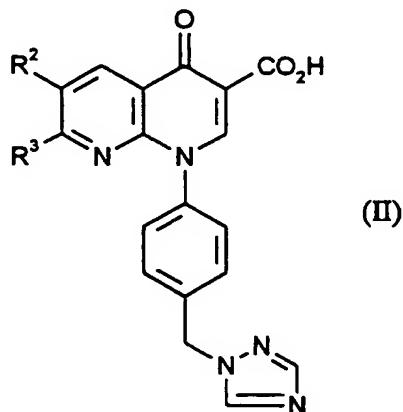
Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

5 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



10 in welcher

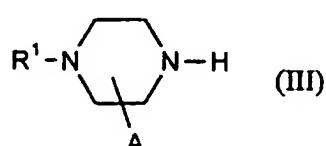
R^2 die oben angegebene Bedeutung hat

und

R^3 für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15

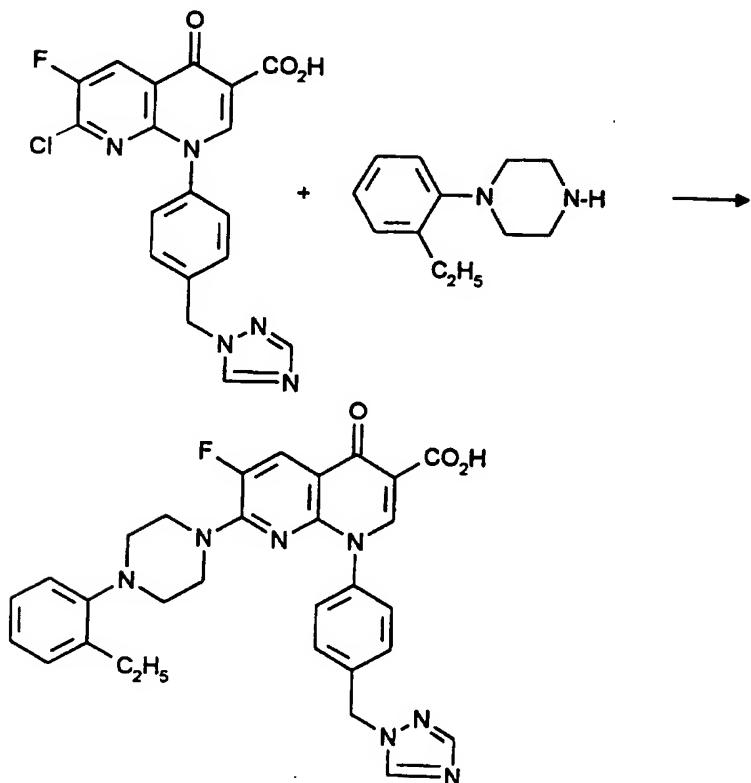


in welcher

A und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Säurefängern umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z.B. Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xyol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfolan, Essigester, Pyridin, Acetonitril, Triethylamin, N-Methylpyrrolidon, Anisol oder Picolin. Ebenso ist es möglich,

- 5 -

Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dimethylsulfoxid und Acetonitril.

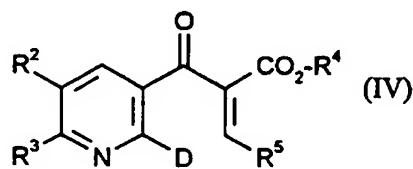
Als Basen für einzelne Reaktionsschritte eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, 5 Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylpiperidin, oder bicyclische Amidine wie Diazabicyclo[2,2,3]octan, 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]-nonene-5 (DBN) oder 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]undecene-5 (DBU). Bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 10 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäure, eingesetzt.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +0°C bis +160°C, bevorzugt von +0°C bis +140°C, durchgeführt.

15 Im allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können hergestellt werden, indem man zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



20 in welcher

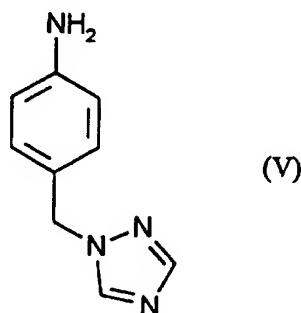
R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

R⁴ für C₁-C₄-Alkyl steht,

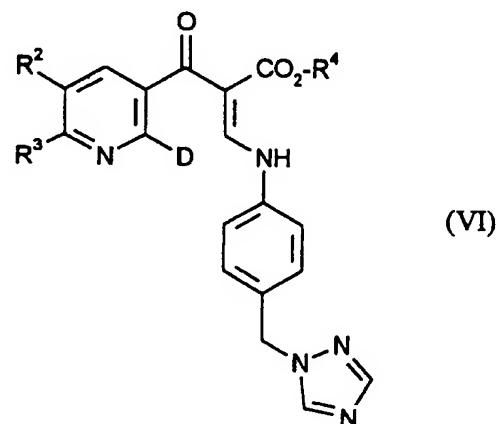
R⁵ für C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Dialkylamino steht,

und

D für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Fluor steht,
durch Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel (V)



5 in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Ethanol,
in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

D, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 überführt, und in einem letzten Schritt in einem der oben aufgeführten Lösemittel und einer dort genannten Base, vorzugsweise DMF und K₂CO₃ cyclisiert,
und die Ester verseift.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +0°C bis +150°C, bevorzugt von +0°C bis +120°C, durchgeführt.

5 Im allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

10 Die Verseifung erfolgt im allgemeinen in einem Gemisch Eisessig / Wasser und in Anwesenheit einer anorganischen Säure, vorzugsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, in einem Temperaturbereich von 50 - 100°C, vorzugsweise bei 100°C. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und (V) sind an sich bekannt oder können nach publizierten Methoden hergestellt werden.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigten die erfindungsgemäßen Verbindungen Wirkung in Lentivirus infizierten Zellkulturen. Dies konnte am Beispiel des HIV-Virus gezeigt 15 werden.

HIV-Infektion in Zellkultur

Der HIV-Test wurde mit geringen Modifikationen nach der Methode von Pauwels et al. [vgl. Journal of Virological Methods 20, (1988), 309-321] durchgeführt.

20 Normale menschliche Blutlymphozyten (PBL's) wurden über Ficoll-Hypaque angereichert und in RPMI 1640, 20% fötales Kälberserum mit Phythaemagglutinin (90µg/ml) und Interleukin-2 (40U/ml) stimuliert. Zur Infektion mit dem infektiösen HIV wurden die PBL's pelletiert und das Zellpellet wurde anschließend in 1ml HIV-Virusadsorptionslösung suspendiert und 1 Stunde bei 37 C inkubiert.

25 Die Virusadsorptionslösung wurde zentrifugiert und das infizierte Zellpellet in Wachstumsmedium aufgenommen, so daß 1×10^5 Zellen pro ml eingestellt waren. Die derart infizierten Zellen wurden zu 1×10^4 Zellen/Napf in die Näpfe von 96er Mikrotiterplatten pipettiert.

Die erste vertikale Reihe der Mikrotiterplatte enthielt nur Wachstumsmedium und Zellen, die nicht infiziert, aber ansonsten genauso wie oben beschrieben, behandelt worden waren (Zellkontrolle). Die zweite vertikale Reihe der Mikrotiterplatte erhielt nur HIV-infizierte Zellen (Viruskontrolle) in Wachstumsmedium. Die

5 übrigen Näpfe enthielten die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen, ausgehend von den Näpfen der 3. vertikalen Reihe der Mikrotiterplatte, von der die Prüfsubstanzen in 2er Schritten 2^{10} fach verdünnt wurden.

Die Testansätze wurden so lange bei 37°C inkubiert, bis in der unbehandelten 10 Viruskontrolle die für das HIV typische Syncytienbildung auftrat (zwischen Tag 3 und 6 nach Infektion), die dann mikroskopisch ausgewertet wurde. In der unbehandelten Viruskontrolle resultierten unter diesen Testbedingungen etwa 20 Syncytien, während die unbehandelte Zellkontrolle keine Syncytien aufwies.

15 Die IC_{50} -Werte wurden als diejenigen Wirkstoffkonzentrationen bei den behandelten und infizierten Zellen ermittelt, bei der 50% (ca. 10 Syncytien) der virusinduzierten Syncytien durch die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Verbindung unterdrückt waren.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen HIV infizierte Zellen vor der virusinduzierten Zellzerstörung schützen.

| Bsp.-Nr. | IC ₅₀ (μM) |
|----------|-----------------------|
| 9 | 0,15 |
| 12 | 0,2 |
| 16 | 0,2 |
| 5 20 | 0,1 |
| 21 | 0,3 |
| 27 | 0,03 |
| 28 | 0,05 |
| 29 | 0,03 |
| 10 31 | 0,08 |
| 33 | 0,15 |
| 34 | 0,06 |
| 43 | 0,05 |
| 44 | 0,3 |
| 15 50 | 0,05 |
| 52 | 0,04 |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Human- und Tiermedizin dar.

20 Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
- 2.) Für die Behandlung oder Prophylaxe von durch HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV II verursachten Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS

- 10 -

related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Encephalopathie.

3.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I oder HTLV-II Infektion.

5 4.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).

Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:

Infektionen mit

10 a) Maedi-visna (bei Schafen und Ziegen)
b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
c) caprine arthritis-encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
d) Zwoegerziekte Virus (bei Schafen)
e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
15 g) Infektionen verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz (FIV)
h) Infektionen verursacht durch das Virus der Affen-Immundefizienz (SIV)

Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2, 3 und 4.

20 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

25 Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der
5 Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 10 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb 15 welchem die Verabreichung erfolgt.

Erläuterungen zum experimentellen Teil:**DC-Systeme****Stationäre Phase**

Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254, 5 x 10 cm, Schichtdicke 0,25 mm,
5 Art.-Nr. 5719.

Mobile Phasen: (im Test als "DC-System")

I: CH_2Cl_2 / MeOH 9:1

II: CH_2Cl_2 / MeOH 95:5

III: NH_3 / CH_2Cl_2 / MeOH 0,2:9:1

10 IV: Essigsäure / CH_2Cl_2 / MeOH 0,2:9:1

V: CH_2Cl_2 / MeOH 10:1

VI: Toluol / Ethanol 5:1

VII: Petrolether / Essigester 6:1

VIII: NH_3 / CH_2Cl_2 / MeOH 2:80:20

15 IX: Essigsäure / CH_2Cl_2 / MeOH 0,1:10:1

HPLC-System I:

Säule Nucleosil 120-5 C 18, 5 μm , 125 x 4 mm Eluens;

A = 0,01 M H₃PO₄, B = Acetonitril

Eluentenprogramm:

20 0-1 min: 10% B

1-9 min: Gradient mit 10% B/min

9-13 min: 90% B

Fluß: 2 ml/min, Raumtemperatur

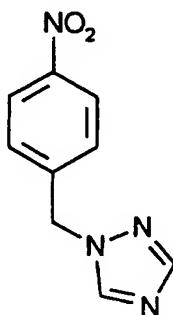
5 μl , Probenmenge ca 1 mg/ml

25 Detektion: UV-Diodenarray bei 210 nm

Die Retentionsindices beziehen sich auf eine Reihe homologer 2-Alkanone
(Methyl-n-alkylketone): C₃ = 300, C₄ = 400, C₁₆ = 1600

AusgangsverbindungenBeispiel I

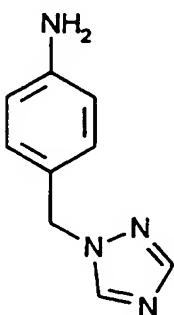
1-(4-Nitrobenzyl)-1H-1,2,4-triazol



5 99,2 g (0,58 mol) 4-Nitrobenzylchlorid und 40,0 g (0,58 mol) 1H-1,2,4-Triazol werden mit 162 g (1,17 mol) Kaliumcarbonat in 1000 ml Aceton zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der erkaltete Ansatz wird filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol heiß extrahiert. Aus dem Filtrat kristallisiert das Produkt nach Abkühlen auf Raumtemperatur aus. Man saugt ab,
 10 wäscht mit Diethylether nach und trocknet im Hochvakuum.
 Ausbeute: 83 g (70% d.Th.)
 DC-System VI: Rf = 0,30
 MS-EI: m/z 205 (M+H)+

Beispiel II

15 1-(4-Aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazol



10,9 g (53,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 200 ml Essigsäureethylester gelöst. Nach Zugabe von 4 g Pd/C (10% Pd, Aldrich) wird der Ansatz 4,5 Stunden bei einem Wasserstoffdruck von 3,5 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 100 ml Essigsäureethylester nachgewaschen.

5 Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

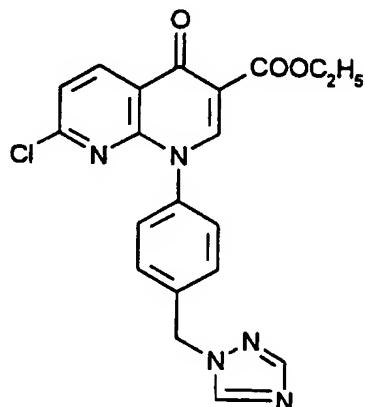
Ausbeute: 8,8 g (94% d.Th.)

DC-System VI: $R_f = 0,23$

10 MS-EI: $m/z = 175$ ($M+H$)⁺

Beispiel III

7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



15 a) (2,6-Dichlornicotinoyl)malonsäurediethylester

Man legt 7,21 g (0,075 mol) Magnesiumchlorid bei 0°C in 75 ml absolutem Acetonitril vor und tropft unter Eisbadkühlung 12,12 g (0,075 mol) Malonsäurediethylester zu. Anschließend werden 15,34 g (0,150 mol) Triethylamin bei 0°C zugetropft, nach 60 minütigem Nachrühren werden bei 0°C 17,0 g (0,075 mol) 2,6-Dichlornicotinsäurechlorid (Helvita Chimica Acta 59, 222 (1976)) zugetropft und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht nachgeführt. Es wird mit 80 ml 18%iger Salzsäure versetzt und mit Methyl-tert.butylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

b) (2,6-Dichlornicotinoyl)essigsäureethylester

Der rohe (2,6-Dichlornicotinoyl)-malonsäurediethylester wird in 45 ml Wasser mit 90 mg p-Toluolsulfonsäure 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Es wird mit Methylenechlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 14,2 g (72% d.Th. über zwei Schritte).

c) 2-(2,6-Dichlornicotinoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester

43 g (0,162 mol) des Produktes von b) werden in 38,1 g (0,26 mol) Orthoameisensäureethylester und 42,4 g (0,42 mol) Essigsäureanhydrid zwei Stunden auf 150-160°C erwärmt. Alle leicht flüchtigen Bestandteile werden im Hochvakuum bei einer Badtemperatur bis 100°C abdestilliert und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 50,5 g

15 d) 2-(2,5-Dichlornicotinoyl)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenylamino]-acrylsäureethylester

7 g (0,022 mol) des unter c) erhaltenen Produktes und 3,8 g (0,022 mol) 1-(4-Aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazol (Beispiel II) werden in 40 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

20 Ausbeute: 9,7 g Rohprodukt

DC-System VI: $R_f = 0,32$

26,0 g (0,058 mol) des bei d) erhaltenen Produktes werden mit 9,5 g (0,066 mol) Kaliumcarbonat in 140 ml Dimethylformamid vier Stunden auf 80°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, das ausgefallene Produkt isoliert und bei ca. 100°C getrocknet.

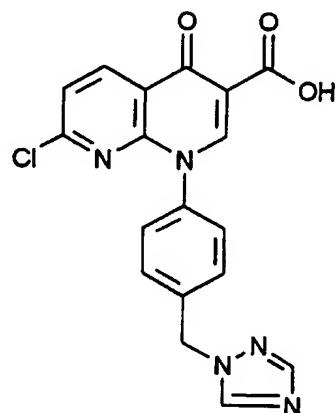
25 Ausbeute: 18,7 g (78% d.Th.)

Schmp.: 253-256°C

DC-System VI: $R_f = 0,27$

Beispiel IV

7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

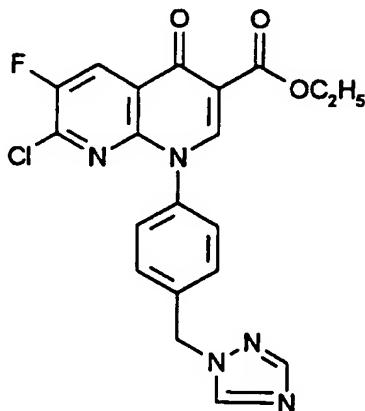


5 4 g (9,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 50 ml eines Gemisches aus 12 Teilen Eisessig, 8 Teilen Wasser und 1 Teil konzentrierter Schwefelsäure zweieinhalb Stunden bei einer Temperatur von 100°C gerührt. Man lässt auf Raumtempeatur kommen und röhrt den Ansatz in 500 ml eiskaltem Wasser ein. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 3,46 g (86% d.Th.)
DC-System V: $R_f = 0,17$
(+)FAB-MS: m/z 382 (M+H)

Beispiel V

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



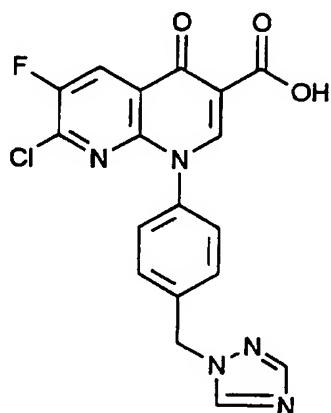
5 a) 2-(2,5-Dichlor-4-fluor-nicotinoyl)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenylamino]-acrylsäureethylester

9,7 g (0,029 mol) 3-Ethoxy-2-(2,5-dichlor-4-fluor-nicotinoyl)-acrylsäureethylester (hergestellt analog Beispiel IIIc aus 2,6-Dichlor-7-fluornicotinylmalonsäureethylester und Orthoameisensäureethylester) und 5,0 g (0,029 mol) 1-(4-Aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazol (Beispiel II) werden in 60 ml Ethanol drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.
Ausbeute: 13,5 g Rohprodukt
DC-System VI: $R_f = 0,36$

15 13,3 g (28 mmol) des unter a) erhaltenen Produktes werden mit 5,0 g (36 mmol) Kaliumcarbonat in 70 ml Dimethylformamid vier Stunden auf 100°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und das ausgefallene Produkt isoliert. Es wird bei ca 100°C getrocknet.
Ausbeute: 10,8 g (85% der Theorie)
Schmelzpunkt: 225-228°C
20 DC-System VI: $R_f = 0,27$

Beispiel VI

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



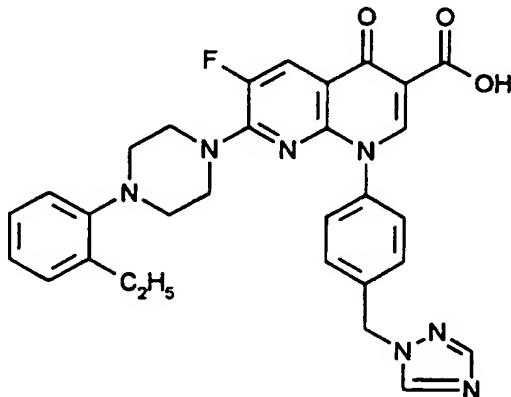
5 4,88 g (11,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel V werden in 50 ml eines Gemisches aus 12 Teilen Eisessig, 8 Teilen Wasser und 1 Teil konzentrierter Schwefelsäure 3 Stunden bei einer Temperatur von 95°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und tropft unter heftigem Rühren schnell 500 ml Wasser zu. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 4,41 g (97% d.Th.)
 DC-System V: $R_f = 0,11$
 (+)FAB-MS: m/z 400 (M+H)

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

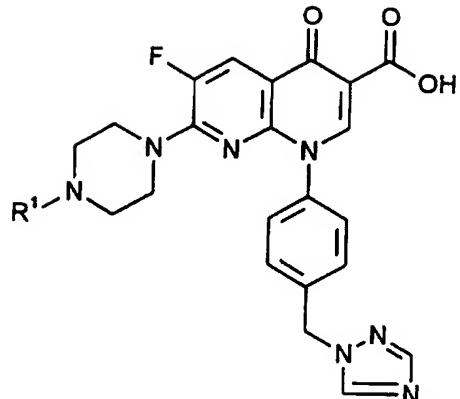
6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-ethyl)phenylpiperazin-1-yl)-1-[4(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

5

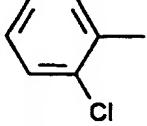
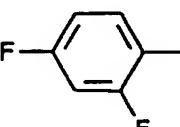
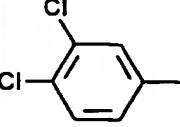
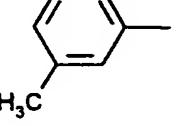
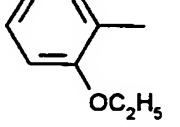
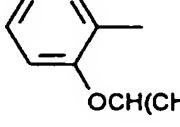


400 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden mit 380 mg (2 mmol) o-Ethylphenylpiperazin und 523 μ l (3 mmol) Diisopropylethylamin in 8 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 100°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und versetzt den Ansatz mit 30 ml Wasser. Das Rohprodukt wird abgesaugt und nochmals mit 30 ml Wasser verrührt. Man filtriert ab, wäscht mit Ether nach und trocknet den Rückstand am Hochvakuum.
 Ausbeute: 442 mg (80% d.Th.)
 DC-System IX: R_f = 0,61
 (+)FAB-MS: m/z 554 (M+H)

15 Die in der nachstehenden Tabellen 1 und 2 aufgeführten Beispiele wurden analog Beispiel 1 aus der Verbindung des Beispiels VI und dem entsprechenden Piperazinderivat hergestellt. Die verwendeten Arylpiperazine sind käuflich (Aldrich, Janssen, Emka) oder können nach bekannten Methoden erhalten werden.

Tabelle 1:

| Bsp.-Nr. | R ¹ | (+) FAB-MS | DC-System/R _f -Wert |
|----------|----------------|---------------|--------------------------------|
| 2 | | m/z 544 (M+H) | IX: 0,40 |
| 3 | | m/z 556 (M+H) | IX: 0,65 |
| 4 | | m/z 556 (M+H) | IX: 0,55 |
| 5 | | m/z 556 (M+H) | IX: 0,39 |

| Bsp.-Nr. | R ¹ | (+) FAB-MS | DC-System/R _f -Wert |
|----------|---|---------------|--------------------------------|
| 6 |  | m/z 560 (M+H) | IX: 0,39 |
| 7 |  | m/z 562 (M+H) | IX: 0,46 |
| 8 |  | m/z 594 (M+H) | IX: 0,41 |
| 9 |  | m/z 540 (M+H) | IX: 0,41 |
| 10 |  | m/z 570 (M+H) | IX: 0,41 |
| 11 |  | m/z 584 (M+H) | IX: 0,44 |

- 22 -

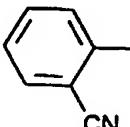
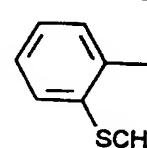
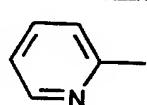
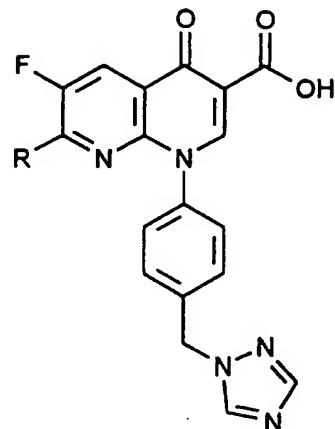
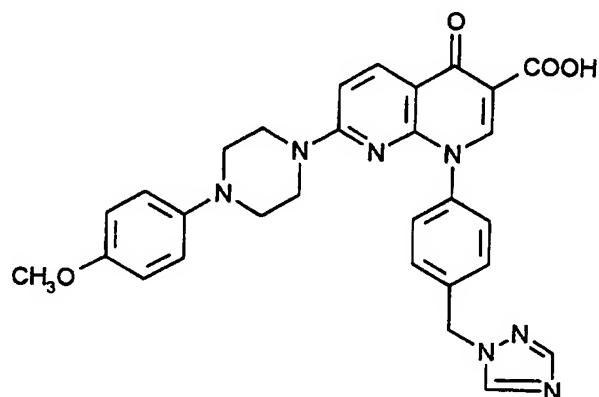
| Bsp.-Nr. | R ¹ | (+) FAB-MS | DC-System/R _f -Wert |
|----------|--|---------------|--------------------------------|
| 12 |  | m/z 551 (M+H) | IX: 0,39 |
| 13 |  | m/z 572 (M+H) | IX: 0,62 |
| 14 |  | m/z 527 (M+H) | IX: 0,48 |

Tabelle 2:

| Bsp.-Nr. | R | (+)FAB-MS | DC-System / R _f -Wert |
|----------|---|---------------|----------------------------------|
| 15 | | m/z 540 (M+H) | IX: 0,43 |
| 16 | | m/z 554 (M+H) | IX: 0,49 |

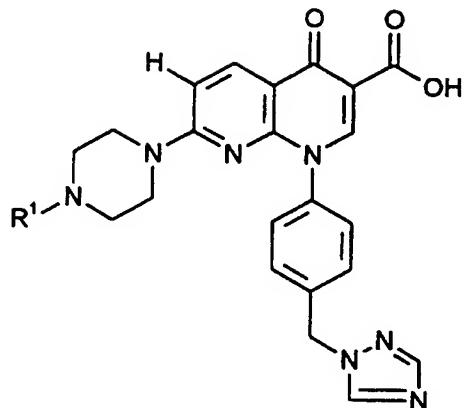
Beispiel 17

7-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



5 191 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden mit 229 mg (1 mmol) 1-(4-Methoxy)-phenyl-piperazin Hydrochlorid und 0,4 ml (4 eq) Diisopropyl-ethylamin in 2 ml Dimethylsulfoxid 2 Stunden bei 110°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und saugt den gebildeten Produktniederschlag ab. Der Rückstand wird zuerst mit Diethylsulfoxid und dann mit Wasser ausgerührt. Man wäscht mit Diethylether nach und trocknet im Hochvakuum.
 Ausbeute: 202 mg (75% d.Th.)
 DC-System V: $R_f = 0,49$
 (+)FAB-MS: m/z 538 (M+H)

10 15 Die in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 aufgeführten Beispiele werden analog Beispiel 17 aus der Verbindung des Beispiels IV und den entsprechenden Piperazinderivaten hergestellt. Die verwendeten Arylpiperazine sind käuflich (Aldrich, Janssen, Emka) oder können nach bekannten Methoden erhalten werden.

Tabelle 3:

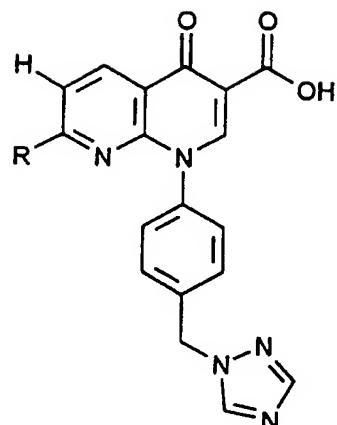
| Bsp.-Nr. | R ¹ | (+) FAB-MS | DC-System/R _f -Wert |
|----------|----------------|---------------|--------------------------------|
| 18 | | m/z 526 (M+H) | V: 0,46 |
| 19 | | m/z 538 (M+H) | V: 0,48 |
| 20 | | m/z 538 (M+H) | V: 0,41 |
| 21 | | m/z 542 (M+H) | V: 0,51 |

- 26 -

| Bsp.-Nr. | R ¹ | (+) FAB-MS | DC-System/R _f -Wert |
|----------|----------------|---------------|--------------------------------|
| 22 | | m/z 542 (M+H) | V: 0,37 |
| 23 | | m/z 542 (M+H) | V: 0,45 |
| 24 | | | V: 0,46 |
| 25 | | | V: 0,37 |
| 26 | | | V: 0,46 |
| 27 | | m/z 536 (M+H) | V: 0,43 |

- 27 -

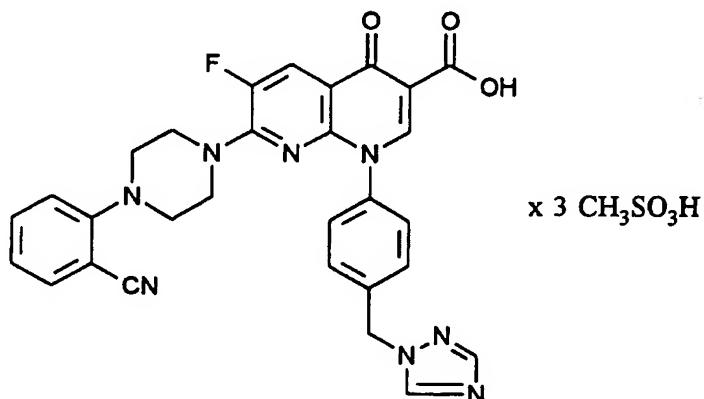
| Bsp.-Nr. | R ¹ | (+) FAB-MS | DC-System/R _f -Wert |
|----------|----------------|------------|--------------------------------|
| 28 | | m/z 552 | V: 0,42 |
| 29 | | | V: 0,42 |
| 30 | | | V: 0,46 |
| 31 | | | V: 0,40 |
| 32 | | | V: 0,41 |

Tabelle 4:

| Bsp.-Nr. | R | (+)-FAB-MS | DC-System / R _f -Wert |
|----------|---|----------------------------|----------------------------------|
| 33 | | m/z 522 (M+H) ⁺ | V: 0,42 |
| 34 | | | V: 0,41 |

Beispiel 35

6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-cyano)phenylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure Trimethansulfonat



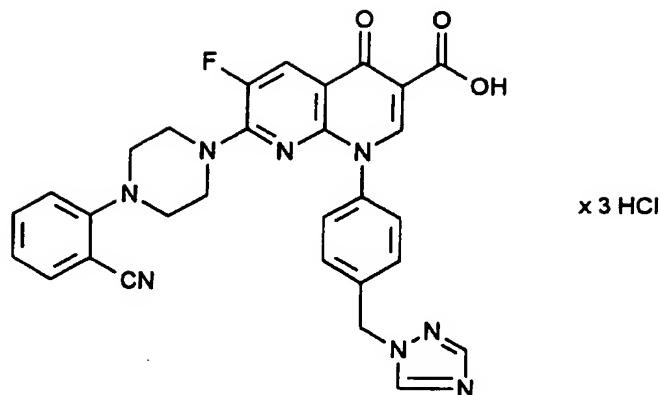
5 9,5 mg (17,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 51,8 ml einer einmolaren Lösung von Methansulfonsäure in Diethylether versetzt. Die Mischung wird mit 5 ml Methanol verdünnt und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit Dichlormethan / Ether koevaporiert, in Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.

10 Ausbeute: 10,3 mg (71% d.Th.)
 (+) FAB-MS: m/z 551 (M+H)

Beispiel 36

15 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-cyano)phenylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure Trihydrochlorid

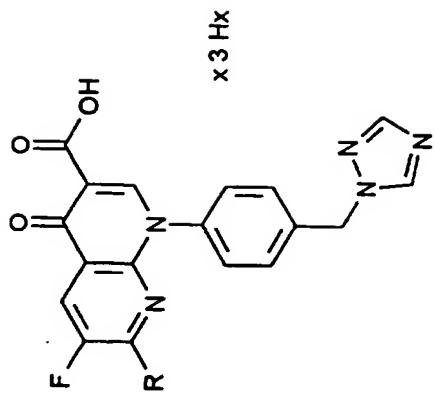
- 30 -



12,4 mg (22,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden in 1 ml
Dichlormethan gelöst und mit 67,4 μ l einer 1 molaren Lösung von trockenem
Chlorwasserstoffgas in Diethylether versetzt. Die erhaltene Suspension wird mit 10
5 ml Methanol verdünnt und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals
mit Dichlormethan / Diethylether koevaporiert, dann in Diethylether suspendiert,
abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum über
Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 11,9 mg (80% d.Th.)

10 (+) FAB-MS: m/z 551 (M+H)

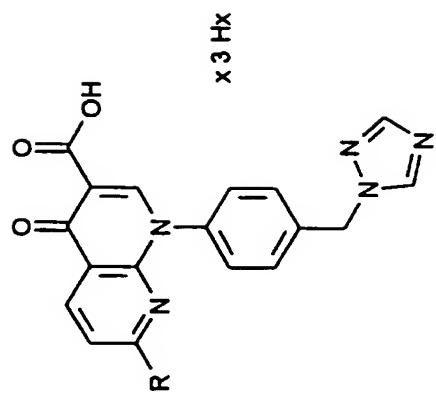
Tabelle 5:

| Bsp.-Nr. | R | Hx | Edukt Bsp.-Nr. | (+) FAB-MS m/z 540 (M+H) | Summenformel / Molgewicht $C_{29}H_{26}FN_7O_3 \times 3 HCl$ |
|----------|---|-------------|-------------------|-----------------------------|---|
| 37 | | HCl | 9 | | |
| 38 | | CH_3SO_3H | 9 | m/z 540 (M+H) | $C_{29}H_{26}FN_7O_3 \times 3 CH_3SO_3H$ |

| Bsp.-Nr. | R | Hx | Edukt Bsp.-Nr. | (+)-FAB-MS | Summenformel / Molekgewicht |
|----------|---|-----------------------------------|-------------------|---------------|--|
| 39 | | HCl | 15 | m/z 540 (M+H) | C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ x 3 HCl |
| 40 | | CH ₃ SO ₃ H | 15 | m/z 540 (M+H) | C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ x 3 CH ₃ SO ₃ H |
| 41 | | HCl | 16 | m/z 554 (M+H) | C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₃ x 3 HCl |
| 42 | | HCl | 1 | m/z 554 (M+H) | C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₃ x 3 HCl |

| Bsp.-Nr. | R | Hx | Edukt Bsp.-Nr. | (+)-FAB-MS m/z 554 (M+H) | Summenformel / Molgewicht $C_{30}H_{28}FN_7O_3 \times 3 CH_3SO_3H$ |
|----------|---|-------------|-------------------|-----------------------------|---|
| 43 | | CH_3SO_3H | 1 | | |
| 44 | | HCl | 10 | $m/z 570 (M+H)$ | $C_{30}H_{28}FN_7O_4 \times 3 HCl$ MW 677 |
| 45 | | HCl | 7 | $m/z 562 (M+H)$ | $C_{28}H_{22}F_3N_7O_3 \times 3 HCl$ MW 669 |
| 46 | | HCl | 14 | $m/z 527 (M+H)$ | $C_{27}H_{23}FN_8O_3 \times 3 HCl$ MW 733 |

| Bsp.-Nr. | R | Hx | Edukt Bsp.-Nr. | (+)-FAB-MS | Summenformel / Molgewicht |
|----------|---|-----|-------------------|---------------|--|
| 47 | | HCl | 11 | m/z 584 (M+H) | C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₄ x 3 HCl MW 691 |
| 48 | | HCl | 8 | m/z 594 (M+H) | C ₂₈ H ₂₂ Cl ₂ FN ₇ O ₅ x 3 HCl MW 702 |
| 49 | | HCl | 13 | m/z 572 (M+H) | C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ S x 3 HCl MW 679 |

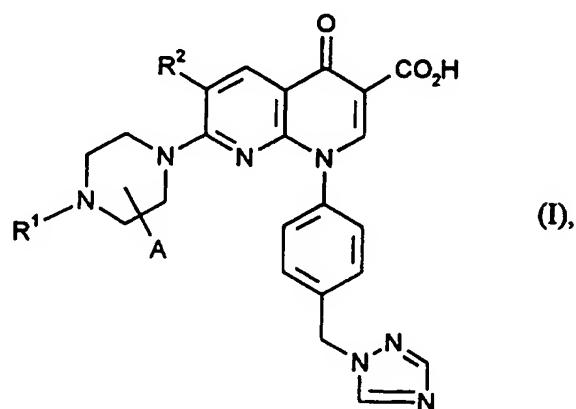
Tabelle 6:

| Bsp.-Nr. | R | Hx | Edukt Bsp.-Nr. | (+)FAB-MS | Summenformel / Molgewicht |
|----------|------------------|-----|-------------------|---------------|---|
| 50 | OCH ₃ | HCl | 20 | m/z 538 (M+H) | C ₂₉ H ₂₇ N ₇ O ₄ x 3 HCl MW 647 |
| 51 | CH ₃ | HCl | 33 | m/z 522 (M+H) | C ₂₉ H ₂₇ N ₇ O ₃ x 3 HCl MW 631 |

| Bsp.-Nr. | R | HX | Edukt Bsp.-Nr. | (+)-FAB-MS | Summenformel / Molgewicht |
|----------|--------------------|-----|-------------------|---------------|---|
| 52 | <chem>OC2H5</chem> | HCl | 28 | m/z 552 (M+H) | <chem>C30H29N7O4</chem> x 3 HCl MW 661 |
| 53 | <chem>C2H5</chem> | HCl | 27 | m/z 536 (M+H) | <chem>C30H29N7O3</chem> x 3 HCl MW 645 |

Patentansprüche

1. Substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

10

R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

15

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

R¹ für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor,

Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

5 und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

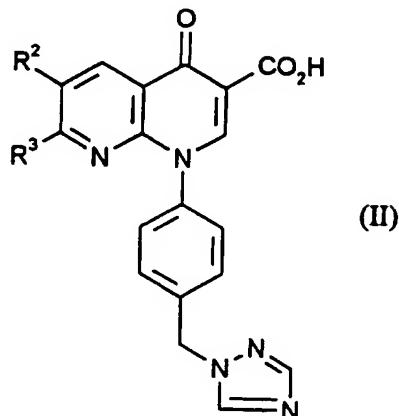
10 R^1 für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

15 4. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



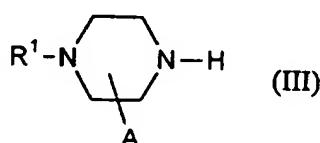
in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

5 R^3 für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

A und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Säurefängern umsetzt.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus den Ansprüchen 1 bis 3.

6. Verwendung der Verbindungen aus den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von antiviral wirksamen Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/495 // (C07D471/04, 221:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | EP,A,0 422 485 (BAYER AG.) 17 April 1991 cited in the application see claims ---- | 1-6 |
| P,X | DE,A,43 03 657 (BAYER AG.) 11 August 1994 see the whole document ----- | 1-6 |

| | | | |
|--|---|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Further documents are listed in the continuation of box C. | <input checked="" type="checkbox"/> | Patent family members are listed in annex. |
| * Special categories of cited documents : | | | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "I" | earlier document but published on or after the international filing date | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" | document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search 4 September 1995 | Date of mailing of the international search report 12.09.95 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Chouly, J |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02641

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---------|------------------|
| EP-A-422485 | 17-04-91 | DE-A- | 3934082 | 18-04-91 |
| | | CA-A- | 2027204 | 13-04-91 |
| | | JP-A- | 3133960 | 07-06-91 |
| | | US-A- | 5217972 | 08-06-93 |
| | | US-A- | 5300643 | 05-04-94 |
| DE-A-4303657 | 11-08-94 | AU-B- | 5314894 | 11-08-94 |
| | | CA-A- | 2115021 | 10-08-94 |
| | | EP-A- | 0612731 | 31-08-94 |
| | | JP-A- | 6271570 | 27-09-94 |
| | | NZ-A- | 250823 | 27-04-95 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02641

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D471/04 A61K31/495 // (C07D471/04, 221:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | EP,A,0 422 485 (BAYER AG.) 17.April 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche --- | 1-6 |
| P,X | DE,A,43 03 657 (BAYER AG.) 11.August 1994 siehe das ganze Dokument ----- | 1-6 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'B' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- *'I' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|---|--|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts |
| 4. September 1995 | 12. 09 95 |
| Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 LIV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Chouly, J |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02641

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|---|--|
| EP-A-422485 | 17-04-91 | DE-A- 3934082 CA-A- 2027204 JP-A- 3133960 US-A- 5217972 US-A- 5300643 | 18-04-91 13-04-91 07-06-91 08-06-93 05-04-94 |
| DE-A-4303657 | 11-08-94 | AU-B- 5314894 CA-A- 2115021 EP-A- 0612731 JP-A- 6271570 NZ-A- 250823 | 11-08-94 10-08-94 31-08-94 27-09-94 27-04-95 |